Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

Ueber das Zusammenwirken von Morphin und Skopolamin auf die Sauerstoffzehrung.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster in Westf.

vorgelegt von

Bernhard Holzgreve, Zahnarzt
aus Bochum

1936

Druckausführung: Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. K. W. Jötten

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547203_0203

Als Beispiel für die Potenzierung von Giftwirkungen werden oft das Morphin und Skopolamin angeführt. Morphin hebt die zentrale Schmerzempfindung auf. Es wirkt dabei in therapeutischen Dosen nicht beruhigend bzw. schlafmachend. Das Skopolamin beruhigt die Psychomotorik, wirkt selbst nicht schmerzstillend. Kombiniert man beide Alkaloide, so werden die schmerzstillende Wirkung des Morphins durch Skopolamin gesteigert, desgleichen die beruhigende Wirkung des Skopolamins durch Morphin. Es liegt hier also eine gegenseitige Potenzierung der Giftwirkungen vor. Die Kombination Morphin-Skopolamin wurde früher als Dämmerschlaf bei chirurgischen Eingriffen und in der Geburtshilfe verwendet, im letzteren Fall aber fast allgemein wieder aufgegeben, weil die lähmende Wirkung auf das Atemzentrum durch Skopolamin gesteigert wird. Die Folge war eine Zunahme der Asphyxie bei Neugeborenen, weil das Atemzentrum von Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern sehr morphinempfindlich ist. Durch Vorbehandlung der Mutter mit Morphin-Skopolamin gehen die Gifte über den Placentakreislauf auf den Foet über. Als Basis für eine Inhalationsanaesthesie hat sich das Morphin-Skopolamin sehr bewährt, weil infolge der starken psychischen Beruhigung des Patienten das Exitationsstadium stark abgeschwächt wird und störende Reflexe von Seiten der Atmung und des Herzens nicht auftreten.

Laumann[1]) prüfte an Dehydrierungsvorgängen im Gewebe, ob auch hier eine gegenseitige Verstärkung beider Giftwirkungen auftritt. Es ergab sich, daß dies nicht der Fall ist. Die Skopolaminwirkung ist bei den Dehydrierungsvorgängen vorherrschend und verdeckt vollkommen die Morphinwirkung.

Da die Dehydrierungen als die vorbereitenden Vorgänge für die Oxydation aufzufassen sind, soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, in welcher Weise hier die gleichzeitige Einwirkung von Morphin und Skopolamin zum Ausdruck kommt. Die Versuche wurden mit der bekannten Warburg'schen Apparatur durchgeführt.

---

[1]) Laumann: Inaugural-Dissertation, Münster 1935.

Versuchsserie I.

Die erste Versuchsserie zeigt die Einwirkung von Morphin und Skopolamin, sowie beider Stoffe gemeinsam auf die Sauerstoffzehrung vom Skelettmuskel vom Frosch und Kaninchen. Die Ergebnisse dieser Versuche geben die Tabellen 1 und 2 wieder.

Tabelle 1.

Skelettmuskel (Frosch) : ohne Zusatz.

Konzentration		cmm O_2 pro g u. Std.			O_2 : % vom Kontrollvers.			
Morphin	Skopolamin	Morphin	Skopolamin	Morph. + Skopol.	Morphin	Skopolamin	Morph. + Skopol. gefunden	Morph. + Skopol. additiv
0,0	0,0	294	326	212	100	100	100	100
1.10^{-9}	1.10^{-10}	286	432	249	97	132	118	129
1.10^{-8}	1.10^{-9}	314	431	252	107	132	119	139
1.10^{-7}	1.10^{-8}	295	424	254	100	130	120	130
1.10^{-6}	1.10^{-7}	326	393	277	111	121	131	132
1.10^{-5}	1.10^{-6}	302	450	298	103	138	141	141
1.10^{-4}	1.10^{-5}	302	445	284	103	136	134	139

Tabelle 2.

Skelettmuskel (Kaninchen) : ohne Zusatz.

Konzentration		cmm O_2 pro g u. Std.			O_2 : % vom Kontrollvers.			
Morphin	Skopolamin	Morphin	Skopolamin	Morph. + Skopol.	Morphin	Skopolamin	Morph. + Skopol. gefunden	Morph. + Skopol. additiv
0,0	0,0	166	148	181	100	100	100	100
1.10^{-9}	1.10^{-10}	168	192	202	101	130	112	131
1.10^{-8}	1.10^{-9}	180	212	204	108	143	113	151
1.10^{-7}	1.10^{-8}	178	197	217	107	133	120	140
1.10^{-6}	1.10^{-7}	199	191	237	120	129	131	149
1.10^{-5}	1.10^{-6}	167	225	261	101	152	144	153
1.10^{-4}	1.10^{-5}	174	212	244	105	143	135	148

Aus den Versuchen ist zu ersehen, daß das Morphin die Sauerstoffaufnahme von überlebendem Muskelgewebe nur leicht fördert. Lediglich ist bei der Konzentration 1.10^{-6} im Versuch mit Froschmuskulatur wie in dem mit Kaninchenmuskulatur eine Förderung (11% bzw. 20%) der Sauerstoffaufnahme festzustellen. Im Verhältnis zum Morphin fördert das Skopolamin die Sauerstoffaufnahme erheblich. Hier liegt die stärkste Förderung in beiden Versuchen bei der Konzentration 1.10^{-5} (38% bzw. 52%). Wirken nun beide Stoffe gemeinsam ein, so zeigen die Versuche, daß die fördernde Wirkung des Skopolamins vorherrschend bleibt und die Morphinwirkung verdeckt. Das gilt für die Kombination von Morphin 1.10^{-6} — 1.10^{-4} mit Skopolamin 1.10^{-7} — 1.10^{-5}. In stärkeren Verdünnungen schwächt das Morphin die Skopolaminwirkung stark ab. Die Sauerstoffaufnahme ist stets geringer als unter der Wirkung des Skopolamins allein, aber wesentlich höher als unter der reinen Morphinwirkung.

Versuchsserie II.

Bei den folgenden Versuchen mit Froschmuskulatur und Kaninchenmuskulatur wurde Glykogen zugesetzt als der im Gewebe der Menge nach überwiegender präformierte Brennstoff. Die Tabellen 3 und 4 zeigen den Abbau des Glykogens.

Tabelle 3.

Skelettmuskel (Frosch) : Glykogenzusatz.

Konzentration		cmm O_2 pro g u. Std.			O_2 : % vom Kontrollvers.			
Morphin	Skopolamin	Morphin	Skopolamin	Morph. + Skopol.	Morphin	Skopolamin	Morph. + Skopol. gefunden	Morph. + Skopol. additiv
0,0	0,0	182	195	240	100	100	100	100
1.10^{-9}	1.10^{-10}	186	202	278	102	103	116	105
1.10^{-8}	1.10^{-9}	182	193	229	100	99	95	99
1.10^{-7}	1.10^{-8}	174	192	224	96	99	93	95
1.10^{-6}	1.10^{-7}	197	214	262	108	110	109	118
1.10^{-5}	1.10^{-6}	195	219	247	107	112	103	119
1.10^{-4}	1.10^{-5}	179	205	249	99	105	104	104

Tabelle 4.

Skelettmuskel (Kaninchen) : Glykogenzusatz.

Konzentration		cmm 0_2 pro g u. Std.			0_2 : % vom Kontrollvers.			
Morphin	Skopolamin	Morphin	Skopolamin	Morph. + Skopol.	Morphin	Skopolamin	Morph. + Skopol.	
							gefunden	additiv
0,0	0,0	163	223	268	100	100	100	100
1.10^{-9}	1.10^{-10}	180	224	317	110	100	118	110
1.10^{-8}	1.10^{-9}	240	218	252	125	98	94	123
1.10^{-7}	1.10^{-8}	188	214	244	115	96	91	111
1.10^{-6}	1.10^{-7}	196	235	293	120	105	109	125
1.10^{-5}	1.10^{-6}	190	246	278	116	110	104	126
1.10^{-4}	1.10^{-5}	178	217	285	109	97	106	106

Betrachten wir zunächst die Stoffwechselwirkung des Morphins, so ist festzustellen, daß die Muskulatur von artverschiedenen Tieren sich hinsichtlich der Oxydationssteigerung nicht gleich verhält. Das Morphin steigert die Oxydation des Glykogens, was besonders deutlich aus dem zweiten Versuch mit Kaninchenmuskulatur hervorgeht. Hier tritt der fördernde Einfluß des Morphins auf die Glykogenverbrennung bereits bei der Konzentration 1.10-9 in Erscheinung. Die erste Versuchsserie, die eine viel geringere Anregung der Muskelatmung durch Morphin ohne Zusatz ergab, dürfte darauf zurückzuführen sein, daß beim Zerschneiden der Muskulatur das Glykogen zum größten Teil abgebaut ist. Skopolamin ist im Gegensatz zum Morphin beim Zusatz von Glykogen fast ohne Einfluß. Wirken Morphin und Skopolamin gemeinsam ein, so ergibt sich ein Bild, welches der reinen Wirkung des Skopolamins entspricht. Auch hier zeigen die Tabellen 1 und 2 bei den Konzentrationen 1.10-9 und 1.10-8 eine Sauerstoffaufnahme, wie sie der in denselben Verdünnungen des Skopolamins entspricht. Demnach bleibt auch in diesen Versuchen mit Glykogenzusatz wie in der ersten Versuchsserie die Skopolaminwirkung vorherrschend. Die Morphinwirkung ist nicht mehr sichtbar.

Versuchsserie III.

Diese Versuchsserie (Tabelle 5 und 6) zeigt Versuche mit ausgewaschener Muskulatur vom Kaninchen mit Zusätzen von Bernsteinsäure und Hexosediphosphorsäure (Na-salz). Bei der Extraktion des Muskelgewebes mit Wasser gelangen die Nährstoffe des Gewebes in den wässrigen Auszug, sodaß der verbleibende Muskelrückstand wegen Mangel an Brennstoffen das Vermögen der Sauerstoffaufnahme eingebüßt hat. Dieser Muskelrückstand ist aber zur Oxydation von verschiedenen organischen Säuren imstande, wenn man sie dem Gewebe zusetzt. Bernsteinsäure, Hexosediphosphorsäure, Glyzerinphosphorsäure werden noch durch den Sauerstoff mit ausgewaschener Muskulatur oxydiert. Die folgenden Versuche zeigen die Oxydation von Bernsteinsäure und Hexosediphosphorsäure.

Tabelle 5.

Ausgewaschener Muskel (Kaninchen) : Bernsteinsäure.

Konzentration		cmm O_2 pro g u. Std.			O_2 : % vom Kontrollvers.			
Morphin	Skopolamin	Morphin	Skopolamin	Morph. + Skopol.	Morphin	Skopolamin	Morph. + Skopol. gefunden	Morph. + Skopol. additiv
0,0	0,0	112	121	212	100	100	100	100
1.10^{-9}	1.10^{-10}	136	123	260	121	102	123	123
1.10^{-8}	1.10^{-9}	146	124	205	130	103	97	133
1.10^{-7}	1.10^{-8}	140	128	204	125	106	96	131
1.10^{-6}	1.10^{-7}	151	126	233	135	104	110	139
1.10^{-5}	1.10^{-6}	170	149	213	152	123	101	175
1.10^{-4}	1.10^{-5}	151	131	197	135	108	93	143

Aus den Tabellen ist zu ersehen, daß Morphin und Skopolamin beide für sich die Sauerstoffaufnahme der Bernsteinsäure fördern, und zwar ist das Morphin dem Skopolamin erheblich überlegen. Das gleiche Bild ergibt der Versuch mit Hexosediphosphatzusatz. In beiden Versuchen liegt die maximale Wirkung des Skopolamins bei der Konzentration 1.10-6 (23 % — 27 %), ebenfalls liegt in beiden Morphinversuchen die größte Steigerung der Sauerstoffaufnahme bei den Konzentrationen 1.10-6 und 1.10-5 (32 % —

52%). Aus diesen Ergebnissen könnte man annehmen, daß beim Zusatz beider Stoffe gemeinsam die Oxydation noch gesteigert würde. Beide Versuche jedoch zeigen keine Einwirkung auf die Sauerstoffaufnahme. Hier liegt also ein ganz merkwürdiger Fall von Kombinationswirkung vor: zwei Verbindungen steigern einen Stoffwechselvorgang, wenn sie einzeln zugesetzt werden; dagegen haben sie keinen sichtbaren Einfluß auf denselben Stoffwechselvorgang, sobald man sie beide zugleich zugibt.

Tabelle 6.

Ausgewaschener Muskel (Kaninchen) : Hexosediphosphorsäure.

Konzentration		cmm O_2 pro g u. Std.			O_2 : % vom Kontrollvers.			
Morphin	Skopolamin	Morphin	Skopolamin	Morph. + Skopol.	Morphin	Skopolamin	Morph. + Skopol. gefunden	Morph. + Skopol. additiv
0,0	0,0	117	161	112	100	100	100	100
1.10^{-9}	1.10^{-10}	129	167	111	110	104	99	114
1.10^{-8}	1.10^{-9}	131	169	110	112	105	98	117
1.10^{-7}	1.10^{-8}	152	172	104	130	107	93	137
1.10^{-6}	1.10^{-7}	166	183	127	142	114	113	156
1.10^{-5}	1.10^{-6}	155	204	115	132	127	103	159
1.10^{-4}	1.10^{-5}	153	187	111	131	116	99	147

Versuchsserie IV.

Die Tabellen 7 und 8 geben die Einwirkung des Morphins und Skopolamins auf die Atmungsgröße der Leber wieder. Es wurde die Leber von Rind und Kaninchen benutzt. Da die Stoffwechselvorgänge im Muskel, in dem die Verbrennung der Kohlenhydrate überwiegt, nicht mit denen in der Leber parallel läuft, wurde die Leber getrennt untersucht.

Die beiden Versuche ergaben, daß das Morphin und Skopolamin die Leberatmung fast unbeeinflußt lassen. Bei der Konzentration 1.10^{-6} ist eine Förderung der Sauerstoffaufnahme von 10% festzustellen. Auch das Skopolamin ist fast ohne Wirkung. Beide Stoffe zusammen wirken auf die gleiche Weise wie Skopolamin allein. Daraus ist zu schließen, daß wie am Skelettmuskel vorher gefunden, lediglich die Skopolaminwirkung in den Vordergrund tritt und die Morphinwirkung nicht mehr sichtbar ist.

Tabelle 7.

Leber (Rind) : ohne Zusatz.

Konzentration		cmm 0_2 pro g u. Std.			0_2 : % vom Kontrollvers.			
Morphin	Skopolamin	Morphin	Skopolamin	Morph. + Skopol.	Morphin	Skopolamin	Morph. + Skopol. gefunden	Morph. + Skopol. additiv
0,0	0,0	393	374	390	100	100	100	100
1.10^{-9}	1.10^{-10}	390	396	423	99	106	109	105
1.10^{-8}	1.10^{-9}	414	368	410	105	99	105	104
1.10^{-7}	1.10^{-8}	410	362	410	104	97	105	101
1.10^{-6}	1.10^{-7}	431	409	436	110	109	112	119
1.10^{-5}	1.10^{-6}	423	398	440	108	106	113	114
1.10^{-4}	1.10^{-5}	357	380	359	91	102	92	93

Tabelle 8.

Leber (Kaninchen) : ohne Zusatz.

Konzentration		cmm 0_2 pro g u. Std.			0_2 : % vom Kontrollvers.			
Morpuin	Skopolamin	Morphin	Skopolamin	Morph. + Skopol.	Morphin	Skopolamin	Morph. + Skopol. gefunden	Morph. + Skopol. additiv
0,0	0,0	284	354	379	100	100	100	100
1.10^{-9}	1.10^{-10}	280	377	399	99	106	105	105
1.10^{-8}	1.10^{-9}	295	348	366	104	98	97	102
1.10^{-7}	1.10^{-8}	298	342	358	105	97	95	102
1.10^{-6}	1.10^{-7}	313	392	413	110	111	109	121
1.10^{-5}	1.10^{-8}	301	370	428	106	104	113	110
1.10^{-4}	1.10^{-5}	267	359	396	94	101	105	95

Versuchsserie V.

Untersucht wurde in dieser Versuchsserie die Oxydation der Glukose durch Herzmuskel vom Rind und vom Schwein. Die Ergebnisse geben die Tabellen 9 und 10 wieder.

Tabelle 9.

Herz (Rind) : Glukosezusatz.

Konzentration		cmm O_2 pro g u. Std.			O_2 : % vom Kontrollvers.			
Morphin	Skopolamin	Morphin	Skopolamin	Morph. + Skopol.	Morphin	Skopolamin	Morph. + Skopol. gefunden	Morph. + Skopol. additiv
0,0	0,0	379	368	308	100	100	100	100
1.10^{-9}	1.10^{-10}	420	376	353	111	102	115	113
1.10^{-8}	1.10^{-9}	337	318	322	89	88	104	77
1.10^{-7}	1.10^{-8}	337	312	285	89	78	93	67
1.10^{-6}	1.10^{-7}	342	343	326	90	93	106	83
1.10^{-5}	1.10^{-6}	358	347	321	94	94	104	88
1.10^{-4}	1.10^{-5}	379	349	335	100	95	109	95

Tabelle 10.

Herz (Schwein) : Glukosezusatz.

Konzentration		cmm O_2 pro g u. Std.			O_2 : % vom Kontrollvers.			
Morphin	Skopolamin	Morphin	Skopolamin	Morph. + Skopol.	Morphin	Skopolamin	Morph. + Skopol. gefunden	Morph. + Skopol. additiv
0,0	0,0	430	367	388	100	100	100	100
1.10^{-9}	1.10^{-10}	483	424	436	112	115	112	127
1.10^{-8}	1.10^{-9}	410	303	375	95	83	97	77
1.10^{-7}	1.10^{-8}	435	308	362	101	84	93	83
1.10^{-6}	1.10^{-7}	438	318	401	102	87	103	85
1.10^{-5}	1.10^{-6}	446	349	410	104	95	106	99
1.10^{-4}	1.10^{-5}	465	358	423	108	98	109	106

Das Morphin ist in beiden Versuchen auf die Verbrennung der Glukose ohne nennenswerten Einfluß. Im Rinderherzversuch ist in den mittleren Konzentrationen eine leichte Hemmung der Sauerstoffaufnahme festzustellen. Das Skopolamin wirkt auf die Sauerstoffaufnahme in beiden Versuchen in den Konzentrationen 1.10^{-9} — 1.10^{-5} hemmend. Die Kombination von Morphin und Skopolamin ist ohne nennenswerte Wirkung.

Versuchsserie VI.

Die Sauerstoffaufnahme von Hirngewebe (Tabelle 11) wird durch Morphin besonders bei der Konzentration 1.10^{-5} erheblich gesteigert (37 %), durch Skopolamin aber nicht nennenswert verändert. Beim Zusammenwirken beider Stoffe hebt sich die Wirkung beider Alkaloide gegenseitig auf, sodaß die Sauerstoffaufnahme gegenüber der Kontrolle nicht verändert ist. Eine Ausnahme bildet die Kombination 1.10^{-4} Morphin mit 1.10^{-5} Skopolamin. Das Morphin allein steigert die Sauerstoffaufnahme um 12 %, das Skopolamin um 2 %, sodaß bei Addition der Einwirkungen sich eine Steigerung um 14 % ergeben müßte, stattdessen ist die Sauerstoffaufnahme um 25 % gehemmt. Der fördernde Morphineinfluß ist also durch Skopolamin, das selbst unwirksam ist, in eine starke Hemmung umgeschlagen.

Tabelle 11.

Hirn (Rind) : Glukosezusatz.

Konzentration		cmm O_2 pro g u. Std.			O_2 : % vom Kontrollvers.			
Morphin	Skopolamin	Morphin	Skopolamin	Morph. + Skopol.	Morphin	Skopolamin	Morph. + Skopol. gefunden	Morph. + Skopol. additiv
0,0	0,0	182	229	180	100	100	100	100
1.10^{-9}	1.10^{-10}	207	258	176	114	113	98	127
1.10^{-8}	1.10^{-9}	203	218	186	112	95	103	107
1.10^{-7}	1.10^{-8}	180	204	164	99	89	92	88
1.10^{-6}	1.10^{-7}	225	223	175	124	97	97	121
1.10^{-5}	1.10^{-6}	249	249	175	137	108	97	145
1.10^{-4}	1.10^{-5}	204	233	135	112	102	75	114

Zusammenfassung.

Bei gleichzeitiger Einwirkung von Morphin und Skopolamin auf die Sauerstoffaufnahme überlebender Gewebe ergibt sich eine Gesamtwirkung, die fast nie der Summe der Einzelwirkungen entspricht, ein Verhalten, wie es sich auch an den Dehydrierungsvorgängen nachweisen läßt. In allen Fällen ist die Skopolaminwirkung am Stoffwechsel stärker als die Morphinwirkung, die durch Skopolamin vollkommen verdeckt wird. Beide Verbindungen für sich regen die Sauerstoffaufnahme an. Im Skelettmuskel ohne Zusatz ist das Skopolamin dem Morphin an Wirkung weit überlegen, nach Zusatz von Glykogen, bernsteinsaurem Natrium und hexosediphosphorsaurem Natrium dagegen das Morphin dem Skopolamin. Die Sauerstoffaufnahme der Leber und des Herzens wird durch beide Alkaloide nur wenig verändert. In allen Fällen, in denen Morphin stark fördernd wirkt, wird dieser fördernde Einfluß durch Skopolamin aufgehoben. Eine Potenzierung beider Giftwirkungen läßt sich an der Sauerstoffaufnahme nicht nachweisen.

Lebenslauf.

In Bochum wurde ich am 6. Dezember 1910 geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Bochum, besuchte ich das Reformrealgymnasium ebenda und erhielt am 2. März 1931 das Reifezeugnis. Darauf studierte ich an der Universität Münster Zahnheilkunde, bestand dortselbst am 9. Mai 1933 die zahnärztliche Vorprüfung und am 2. Dezember 1935 das Staatsexamen.

Bernhard Holzgreve.